

DÜŞÜK-RİSKLİ GESTASYONEL TROFOBLASTİK HASTALIK TEDAVİSİNDE METOTREKSAT - FOLİNİK ASİT KULLANIMININ SONUÇLARI

Dr. Taner Turan*, Dr. Özlem Kerimoğlu*, Dr. Nurettin Boran*, Dr. Nejat Özgül*,
Dr. Gökhan Tulunay*, Dr. İskender Kög*, Dr. M. Faruk Köse*

ÖZET

Giriş: Günümüzde düşük riskli metastatik gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde tek ajan kemoterapisi ile %100'e yaklaşan sağ kalım oranları sağlanabilmektedir. Bu kemoterapi ajanlarından biri metotreksattır (MTX). Bu çalışma, düşük-riskli gestasyonel trofoblastik hastalıkta tek ajan MTX-folinik asit (FA) kullanımının sonuçlarını belirlemeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: 1994-2004 yılları arasında düşük riskli gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı alan 41 hastaya MTX-FA uygulandı. Tedavinin 1., 3., 5. ve 7. günlerinde 1mg/kg metotreksat intramüsküler, 2., 4., 6. ve 8. günlerinde 0.1 mg/kg folinik asit intramüsküler olarak verildi. Tedavi protokolü 15 günde bir tekrarlandı. β -HCG düzeyinin normale düştüğü tespit edildiğinde bir kür daha kemoterapi verildi.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 29.1'di (17-50). Düşük riskli gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı konmuş 41 hasta toplam 95 kür tek ajan MTX-FA kemoterapisi aldı. Uygulanan median kür sayısı 2 olarak saptandı. Hastaların %88.6'sında tek ajan MTX-FA ile tam cevap elde edildi. %11.4 hastada ilaç direnci gelişti. İlaç direnci gelişenlerde, verilen EMA/CO kemoterapisi ile remisyon elde edildi. Takipleri içerisinde hastalarda nüks gelişmedi. 28 hastada (%68.3) bulantı-kusma, 14 hastada (%34.1) mukozit, altı hastada (%14.6) anemi, bir hastada (%2.4) lökopeni ve bir hastada (%1.1) trombositopeni gelişti. Hematolojik açıdan grade 3 ve 4 toksisiteye rastlanmadı. Grade 4 toksisite sadece hepatotoksisite olarak gelişti ve bir hastada (%2.4) tespit edildi.

Sonuç: MTX-FA kemoterapisi düşük-riskli gestasyonel trofoblastik hastalık üzerinde oldukça etkilidir. Ayrıca hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metotreksat, Gestasyonel Trofoblastik Hastalık, Toksikite.

ABSTRACT

Introduction: At present, it is possible to achieve almost 100% success for survival for low-risk metastatic gestational trophoblastic disease (GTD) with single agent chemotherapy. One of these chemotherapy agents is methotrexate (MTX). Present study aims to evaluate the efficiency and toxicity of MTX-folinic acid (FA) treatment.

Materials and Methods: 41 patients with low risk GTD were initially treated with MTX chemotherapy between 1994 and 2000. Patients were treated with 1 mg/kg intramuscular MTX at 1st, 3rd, 5th and 7th days and 0.1 mg/kg intramuscular FA at 2nd, 4th, 6th and 8th days, every 15 days. When the β -HCG levels decreased to the normal values, patients were treated with one cure additional chemotherapy.

Results: The mean age was 29.1 (17-50). 41 patients with low risk GTD received 95 cycles of MTX-FA chemotherapy. Median cure was 2 (minimum: 1, maximum: 4). 88.6% of patients achieved complete remission with single-agent MTX-FA. Drug resistance developed in 11.4% of patients, required EMA/CO chemotherapy. All patients were disease free at last contact. Nausea and vomiting in 28 patients (68.3%), mucositis in 14 patients (34.1%), anemia in six patients (14.6%), leucopenia in one patient (2.4%) and thrombocytopenia in one patient (2.4) were occurred. Grade 3 or 4 hematological toxicity was not occurred. Only one patient (2.4%) experienced grade 4 hepatotoxicity.

Conclusion: MTX-FA is highly effective for treatment of low-risk GTN. In addition, its toxicity is well tolerated.

Key words: Methotrexate, Gestational Trophoblastic Disease, Toxicity.

Geliş tarihi: 21/01/2006

Kabul tarihi: 15/05/2006

*Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

İletişim: Dr. Taner TURAN

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği, ANKARA

Tel: (0 312) 435 15 90

E-posta: turantaner@yahoo.com

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalık genç kadınlarda nadir görülen bir hastalıktır. Li ve arkadaşlarının 1956 yılında bu hastalığın tedavisinde metotreksat (MTX) kullanımının başarısını rapor etmeleriyle beraber; gestasyonel trofoblastik hastalık kür oranı en yüksek malignitelerden biri halini almıştır (1). Günümüzde nonmetastatik ve düşük riskli metastatik gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde tek ajan kemoterapisi ile (genellikle metotreksat, aktinomisin D, etoposid) %100'e yaklaşan sağkalım oranları sağlanabilmektedir (2,3).

Folinik asidin (FA) toksisiteyi azaltarak metotreksat dozunu artırma imkanı vermesi ilk olarak 1964 yılında Bagshawe ve ark. tarafından bildirilmiştir (4). Bu çalışmanın ardından MTX-FA'in birlikteliğinin tek başına MTX kullanımına göre toksisite oranlarını azalttığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (5,6). Ancak MTX-FA kullanımının metotreksata dirençli hastalık oranını artırdığını bildirir yayınlar da mevcuttur (6).

Bu çalışma, düşük-riskli gestasyonel trofoblastik hastalıkta tek ajan MTX-FA kullanımının sonuçlarını belirlemeyi amaçlamaktadır.

MATERYAL VE METOT

1994-2004 yılları arasında Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde düşük riskli gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı alan 41 hastaya primer tedavi olarak tek ajan MTX-FA kemoterapisi verildi. Hastaların skorlaması 2002 yılına kadar 1983 yılında geliştirilen Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation-WHO) skorlama sistemi kullanılarak yapıldı. Bu skorlama sistemine göre GTN düşük riskli (skor ≤ 5), orta riskli (skor: 6-7) ve yüksek riskli (skor ≥ 8) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (7). Düşük risk grubunda olanlara tek ajan metotreksat, orta risk grubunda olanlara MAC III (metotreksat, aktinomisin D, siklofosfamid, folinik asit) ve yüksek risk grubunda olanlara EMA/CO (etoposid, metotreksat, folinik asit, aktinomisin D, siklofosfamid, vinkristin) kemoterapi rejimleri uygulandı. 2002 yılından sonra FIGO tarafından modifiye edilmiş WHO skorlama sistemi (modified WHO scoring system) kullanıldı. Bu sisteme göre GTN düşük riskli (≤ 7) ve yüksek riskli (≥ 8) olacak şekilde iki gruba ayrılmaktadır (8).

Bu sistemle skorlanan hastalardan düşük risk grubunda olanlara tek ajan metotreksat ve yüksek risk grubunda olanlara EMA/CO kemoterapi rejimleri uygulandı. Çalışmada kemoterapi toksisitesi WHO kriterlerine göre değerlendirildi (9).

Tedavi öncesinde fizik muayene, PA akciğer grafisi, serum β -HCG (radioimmünoassay ile çalışılmıştır), rutin tam kan sayımı, serum biyokimya ölçümleri ile hastalar değerlendirildi. Toksikite, kemoterapi alabilirlik ve cevap açısından haftada bir tam kan sayımı, serum biyokimya, serum β -HCG değerlerine bakıldı ve pelvik muayene yapıldı.

Hastalar her kemoterapi öncesinde kemik iliği (lökosit ≥ 3000 /ml, trombosit ≥ 100000 /ml, hemoglobin ≥ 10 mg/dl), hepatik (total bilirubin, AST ve ALT normalin üst sınırının iki katından düşük olacak) ve renal (glomerüler filtrasyon hızı ≥ 60 ml/dk olmalı) fonksiyon yeterliliği açısından değerlendirildi. Prof-laktik olarak G-CSF veya eritropoetin verilmedi, ancak hemoglobin değerinin 10g/dl'nin altında olması durumunda kemoterapi öncesi kan transfüzyonu yapıldı.

Tedavinin 1., 3., 5. ve 7. günlerinde 1mg/kg metotreksat intramüsküler, 2., 4., 6. ve 8. günlerinde 0.1mg/kg folinik asit intramüsküler uygulandı. Bir hafta ara verilmesinin ardından tedavi protokolü tekrarlandı. β -HCG düzeyinin normale düştüğü tespit edildiğinde, düşük risk grubunda olan hastalara bir kür daha MTX-FA tedavisi verildi.

Tam cevap, serum β -HCG düzeyinin ardışık üç hafta 10 mIU/ml'nin altında olması olarak kabul edildi. İki küre rağmen β -HCG düzeyinin düşmeme si veya düşmekteyken dört hafta üst üste plato çizmesi ilaç direnci, remisyonda olan hastanın β -HCG düzeyinde gebelik haricinde artış meydana gelmesi hastalığın rekkürensisi olarak kabul edildi.

İstatistiksel olarak univaryant analiz için Chi-square testi kullanıldı. $P < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubunun ortalama yaşı 29.1'di (17-50). Düşük riskli gestasyonel trofoblastik hastalık tanısı almış 41 hasta toplam 95 kür tek ajan metotreksat kemoterapisi aldı. Uygulanan median kür sayısı 2 olarak saptandı (minimum: 1, maksimum: 4) (6 hasta 1 kür kemoterapi sonrasında ve β -hCG düzeyleri düşmekteyken tedavilerini devam ettirmemiştir).

Tek ajan MTX-FA kemoterapisi sonrası tedavi süreci bilinen 35 hastanın 31'inde (%88.6) tam cevap elde edildi. İlaç direnci gelişen 4 hastada (%11.4) takiben verilen EMA/CO kemoterapisi sonrasında tam cevap sağlandı. Ortalama takip süresi 30 aydır (min=3 ay, max=108 ay). Bu süre içerisinde hastalarda nüks gelişmedi. Takipleri süresinde 4 hasta gebede kaldı.

Toksosite kür başına ve hasta başına olacak şekilde iki araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Hematolojik toksisite incelendiğinde; anemi toplam 6 hastada (%14.6), 6 kürde (%6.4) tespit edilirken; lökopeni sadece 1 hastada (%2.4), 2 kürde (%2.2) mevcuttu. Trombositopeni 1 hastada (%2.4), sadece 1 kürde (%1.1) gelişti. Hematolojik açıdan grade 3 ve 4 toksisiteye rastlanmadı (Tablo 1).

Hepatotoksosite incelendiğinde, 1 hastada (%2.4), tek bir kürde (%1.1) grade 4 toksisite tespit edildi.

Bulantı-kusma en sık gözlenen toksisiteydi. Toplam 28 hastada (%68.3), 47 kürde (%49.5) gözlemlendi. Toksikite grade 1 ve 2 düzeyindeydi.

Mukozit ikinci sıklıkta tespit edilen toksisite olarak belirlendi. 14 hastada (%34.1), toplam 20 kürde (%21.1) gözlemlendi. Grade 3 toksisite yalnız 1 hastada (%2.4) ve 1 kürde (%1.1) gözlemlenirken, grade 4 toksisiteye rastlanmadı.

Diare 5 hastada (%12.2), 8 kürde (%8.4) grade 1 ve 2 düzeyinde belirlenirken; konstipasyon 2 hastada (%4.9), toplam 3 kürde (%3.2) sadece grade 1 düzeyinde mevcuttu.

Toksiteden dolayı hiçbir hastada metotreksat tedavisi terk edilmedi. Ancak 4 hastada (%9.8) ve 4 kürde (%4.2) toksiteden dolayı kemoterapi belirlenen tarihte verilemedi. Gecikmenin nedeni 2 hastada hematolojik ve 1 hastada hepatik toksisiteydi.

SONUÇ

Günümüzde nonmetastatik ve düşük riskli metastatik gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde başlangıç olarak verilen tek ajan kemoterapisi ile (genellikle metotreksat, aktinomisin D, etoposid) %100'e yaklaşan sağkalım oranları sağlanabilmektedir (2,3,6,10, 11).

Lurain ve ark. tedavi öncesi β -hCG düzeyinin, önceki gebeliğin sonlanış şeklinin ve patoloji sonucunun tek ajan MTX tedavisinin sonucunu etkilediğini bildirmektedir (10). Elit ve ark. ise tedavi başarısının tedavi öncesi β -hCG düzeyi, önceki gebeliğin sonlanış şekli ve tümör yaşıyla (önceki gebeliğin sonlanış zamanı ile tedaviye başlama arasında geçen süre) ilişkili olduğunu göstermiştir (12).

Tablo 1—Genel toksisite profili

| Parametre | | Grade 0 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|----------------|-------------|------------|------------|------------|----------|----------|
| Anemi | Kür Başına | 89 (%93.7) | 5 (%5.3) | 1 (%1.1) | — | — |
| | Kişi Başına | 35 (%85.4) | 5 (%12.2) | 1 (%2.4) | — | — |
| Lökopeni | Kür Başına | 93 (%97.9) | 1 (%1.1) | 1 (%1.1) | — | — |
| | Kişi Başına | 40 (%97.6) | — | 1 (%2.4) | — | — |
| Trombositopeni | Kür Başına | 94 (%98.9) | 1 (%1.1) | — | — | — |
| | Kişi Başına | 40 (%97.6) | 1 (%2.4) | — | — | — |
| SGOT / SGPT | Kür Başına | 94 (%98.9) | — | — | — | 1 (%1.1) |
| | Kişi Başına | 40 (%97.6) | — | — | — | 1 (%1.1) |
| Mukozit | Kür Başına | 75 (%78.9) | 6 (%6.3) | 13 (%13.7) | 1 (%1.1) | — |
| | Kişi Başına | 27 (%65.9) | 4 (%9.8) | 9 (%22) | 1 (%2.4) | — |
| Bulantı-Kusma | Kür Başına | 48 (%50.5) | 40 (%42.1) | 7 (%7.4) | — | — |
| | Kişi Başına | 13 (%31.7) | 23 (%56.1) | 5 (%12.2) | — | — |
| Diare | Kür Başına | 87 (%91.6) | 4 (%4.2) | 4 (%4.2) | — | — |
| | Kişi Başına | 36 (%87.8) | 3 (%7.3) | 2 (%4.9) | — | — |
| Cilt | Kür Başına | 93 (%97.9) | — | 2 (%2.1) | — | — |
| | Kişi Başına | 39 (%95.1) | — | 2 (%4.9) | — | — |
| Saç | Kür Başına | 40 (%97.9) | 1 (%2.4) | — | — | — |
| | Kişi Başına | 38 (%92.7) | 3 (%7.3) | — | — | — |
| Nöropati | Kür Başına | 39 (%95.1) | 2 (%4.9) | — | — | — |
| | Kişi Başına | 38 (%92.7) | 3 (%7.3) | — | — | — |
| Konstipasyon | Kür Başına | 39 (%95.1) | 2 (%4.9) | — | — | — |
| | Kişi Başına | 38 (%92.7) | 3 (%7.3) | — | — | — |
| Ağrı | Kür Başına | 38 (%92.7) | 3 (%7.3) | — | — | — |
| | Kişi Başına | 38 (%92.7) | 3 (%7.3) | — | — | — |

Bu çalışmada %11.4 oranında saptanan ilaç direnci Lurain ve ark. tarafından %10.7 olarak bildirilmiştir (10). Lurain ilaç direnci gelişenlerin %8.7'inde aktinomisin D, %1.2'sinde çoklu ajan kemoterapisi ve %0.8'inde cerrahi tedavi uygulamak zorunda kalmıştır. İlaç direncini DuBeshter ve ark. %14 (13) ve Elit ve ark. %16 (12) olarak bildirmiştir. Smith ve ark. ise MTX ile MTX-FA'yi karşılaştırdıkları çalışmada, sadece MTX alanlarda ilaç direncinin %7.7, MTX-FA alanlarda %27.5 olduğunu saptamışlardır (6).

Van Trommel ve ark. tedavi sırasında ölçülen serum β -hCG düzeylerini kullanarak gelişecek olan ilaç direncini önceden belirlemeye çalışmış ve ilk birkaç kürdeki serum β -hCG düzeyinin, direnç gelişecek olan hastaların ancak yarısında belirleyici olduğunu görmüşlerdir (14). Buna karşın 4. ve 6. kür öncesi serum β -hCG düzeyinin ilaç direncini önceden belirlemede yüksek oranda doğruluk taşıdığı saptanmıştır.

MTX direnci özellikle ilacın hücreye transportunun bozulmasıyla ilgilidir (15,16). Lindgren ve ark. MTX'a dirençli meme kanseri hücre kültüründe yaptıkları çalışmada, MTX'ı birer transport proteinleri olan YTA2 ve YTA4 ile konjuge edip, bu şekilde var olan ilaç direncinin üstesinden geldiklerini bildirmişlerdir (17).

Garret ve ark. 100 g/m²/30 dk intravenöz hızlı infüzyon uygulamasının ardından, 12 saatte total 200mg/m² MTX infüzyonu uygulamışlar; MTX başlangıcından 24 saat sonra olmak üzere ve 12 saat arayla 15mg oral FA vermişlerdir. Bu tedavi sonrasında belirgin toksisite tespit edilmemiş olup, %4 hastada kendini sınırlayan ağız ve göz kuruluğu saptanmıştır (18).

Wong ve ark. FA'yi, serum MTX düzeyi toksik seviye olarak tanımladıkları 10 μ mol/L üzerinde olan hastalara vermeyi planladıkları çalışmada, bu düzey üzerinde ölçüm tespit edilmediğinden FA uygulaması yapmamışlardır (19). Hastalarda dikkat çekici toksisiteye rastlanmazken 5 (%8.4) hastada hafif bulantı ve 1 hastada (%1.7) Steven-Johnson reaksiyonu gerçekleşmiştir. Wong bu çalışma sonucunda, MTX düzeyinin rutin ölçümünün ve FA tedavisinin gerekli olmadığını ifade etmiştir.

Yaptıkları çalışmalarda McNeicsh ve ark. (20) hastaların %2.3'ünde, Lurain ve ark. (10) ise %4.7'sinde toksisite sebebiyle MTX'ı değiştirmek zorunda kaldıklarını bildirmişlerdir. Elit ve ark. ise MTX kemoterapisinin değiştirilmesine neden olacak toksisiteye

rastlamamışlardır (12). Bu çalışmada, Elit'e benzer şekilde toksisiteden dolayı metotreksatı değiştirme gereği duyulmadı.

Kemoterapi sırasında lökopeni önemli bir yan etkidir. Berkowitz ve ark. (21) hastaların %5.9'unda, Gleeson ve ark. (22) siklusların %6.6'sında lökopeni geliştiğini görmüşlerdir. Bu çalışmada lökopeni daha düşük oranlarda olup, hastaların %2.4'ünde ve kürlerin %2.1'inde görüldü.

Trombositopeniyi Berkowitz ve ark. (21) %1.6 hastada, Gleeson ve ark. (22) %2.8 kürde rapor etmiştir. Bu çalışmada saptanan değerler %2.4 ve %1.1'dir (sırasıyla hasta başına ve kür başına).

Mukozit MTX-FA tedavisinde sıklıkla görülen yan etkidir ve bu çalışmada hastaların %34.1'inde görüldü. Roberts ve ark. bu oranı %39.1 olarak bildirmektedir (23).

Büyük hasta serileriyle yapılan çalışmalarda düşük risk grubundaki GTN'lerde tek ajan MTX kemoterapisinin başarısı gösterilmiştir. Etkinliğinin yanında hastalar tarafından iyi tolere edilmesi MTX'ın diğer bir avantajıdır.

KAYNAKLAR

1. Li MC, Hertz R, Spencer DB: Effects of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenomas. Proc Soc Exp Biol Med 1956, 93: 361-366.
2. Homesley HD. Development of single-agent chemotherapy regimens for gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994, 39: 185-92.
3. Kohorn EI. Single-agent chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia: perspectives for the 21st century after three decades of use. J Reprod Med 1991, 36: 49-55.
4. Bagshave KD, Wilde CE: Infusion therapy for pelvic trophoblastic tumours. J Obstet Gynaecol Br Common 1964, 71: 565-570.
5. Berkowitz RS, Goldstein DP, Jones MA, et al: Methotrexate with citrovorum factor rescue: Reduced chemotherapy toxicity in the management of gestational trophoblastic neoplasms. Cancer 1980, 45: 423-426.
6. Smith EB, Weed JC, Tyrey L, et al: Treatment of non-metastatic gestational trophoblastic disease: Results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid. Am J Obstet Gynecol 1982, 144: 88-92.
7. World Health Organization (WHO), Scientific Group: Gestational Trophoblastic Disease, Geneva, WHO, 1983 Technical Report Series 692, pp: 1-81.

8. FIGO Oncology Committee Report. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002, 77: 285-287.
9. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979, No: 148.
10. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol*. 1995, 172(2 Pt 1): 574-9.
11. Goldstein, Saracco P, Osathanondh R, Goldstein PR, Marean AR, Bernstein MR. Methotrexate with citrovorum factor rescue for gestational trophoblastic neoplasms. *Obstet Gynecol* 1978, 51(1):93-96.
12. Elit L, Covens A, Ousborne R, Gerulath A, Murphy J, Rosen B, Sturgeon J. High-dose methotrexate for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1994, 54(3): 282-287
13. DuBeshter, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Management of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 1991, 36(1): 36-39.
14. van Trommel NE, Massuger LF, Schijf CP, ten Kate-Booji MJ, Sweep FC, Thomas CM. Early identification of resistance to first-line single-agent methotrexate in patients with persistent trophoblastic disease. *J Clin Oncol* 2006, 24(1): 52-58
15. Sekiya S, Kaiho T, Takamizawa H. Development of methotrexate-resistant human choriocarcinoma cells in culture. *Gynecol Oncol* 1985, 21(1): 46-53.
16. Tanaka K. Establishment of methotrexate-resistant human gestational choriocarcinoma cells in culture and analysis of mechanism of resistance. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1984, 36(11): 2129-2137 (PMID: 6542580) (abstr).
17. Lindgren M, Rosenthal-Aizman K, Saar K, Eiriksdottir E, Jiang Y, Sassain M, Ostlund P, Halbrink M, Langel U. Overcoming methotrexate resistance in breast cancer tumour cells by the use of a new cell-penetrating peptide. *Biochem Pharmacol* 2005, 20: (Epub ahead of print) (abstr).
18. Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS: Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002, 47: 355-362.
19. Wong LC, Ngan HYS, Cheng DKL, et al: Methotrexate infusion in low-risk gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183: 1579-1582.
20. McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJS, et al: Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: Outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncology* 2002, 20: 1838-1844.
21. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol*. 1986, 23: 111-8.
22. Gleeson NC, Finan MA, Fiorica JV, Robert WS, Hoffman MS, Wilson J. Nonmetastatic gestational trophoblastic disease. Weekly methotrexate compared with 8-day methotrexate-folinic acid. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1993, 14: 461-5.
23. Roberts JP, Lurain JR. Treatment of low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors with single-agent chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174(6): 1917-1924.